

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

PRODUCCIÓ DE FÀRMACS DE TERÀPIA AVANÇADA DES D'UN HOSPITAL PÚBLIC: UNA OPORTUNITAT PER A “CONDUIR” MERCÈS AL CAR-T MOLT MÉS LLUNY

JUAN OTERO, Manel

En els darrers anys, les anomenades “teràpies avançades” (TA) han esdevingut una realitat terapèutica. Sota aquest terme (una mica “pedant”, tot cal dir-ho), s'inclouen modificacions genètiques (teràpia gènica) i l'ús de cèl·lules (teràpia cel·lular) o teixits (enginyeria tissular) que per haver sofert el que s'anomena una “manipulació substancial” han deixat de ser considerats transplants, per a convertir-se en fàrmacs de TA. La llista de les malalties que es plantegen tractar amb aquestes teràpies ha anat creixent durant anys, tot i que la darrera dècada és la que ha vist el salt de ser “productes en investigació” dins d'assajos clínics a ser “productes farmacèutics aprovats”¹.

Si bé la teràpia gènica va ser potser l'element que va impulsar aquesta consideració especial i també ha afegit ja productes concrets aprovats (per exemple, el conegut com a “Luxturna®” per a formes concretes de distrofia retiniana de Leber, o “Libmeldy®” per a leucodistrofia metacromàtica), és el gruix del que anomenem teràpia cel·lular a on més elements s'han incorporat a la llista de productes autoritzats per les “agències de medicaments” (FDA a USA, EMA a Europa, AEMPS a Espanya)¹. I sens dubte, el camp del càncer és a on la llista es fa cada dia més important. Existint teràpies cel·lulars antitumorals diverses aprovades, el conjunt que s'agrupa sota el terme de “teràpies limfocitàries modificades genèticament” ha trobat en els coneguts com a productes CAR-T, una de les opcions terapèutiques de major impacte actual².

Els CAR-T (de l'anglès *Chimeric Antigen Receptor in T-cells*) són immunoteràpies amb limfòcits T als que per modificació gènica s'introdueix un receptor (el CAR) que dirigeix al limfòcit T contra una dia-

na que es troba en el tumor. De fet els limfòcits T ja actuen de manera natural contra els tumors i són els elements cel·lulars del sistema immunitari que semblen més efectius en l'eliminació dels tumors, fins al punt que són elements centrals per evitar que al llarg de les nostres vides siguem conscients de transformacions neoplàstiques cada pocs anys (s'ha calculat cada 5-15 anys); la immunitat és responsable que en molts casos, noves cèl·lules transformades s'eliminin i no causin tumors. I amb la immunoteràpia anti-tumoral el que busquem és que aquesta funció protectora es recuperi quan ha deixat de funcionar correctament i podem detectar el càncer³. En el fons el que busquem amb la immunoteràpia (incloent la CAR-T) és recuperar aquesta funció millorant la focalització anti-tumoral dels limfòcits T gràcies a l'especificitat dels receptors antigènics dels mateixos limfòcits. De fet la capacitat de reconeixement dels receptors antigènics dels limfòcits (TcR en limfòcits T, o BcR/anticòs en limfòcits B) és el que s'incorpora per modificació genètica en limfòcits, que si bé de manera natural van contra altres antígens (paradigmàticament contra els de microorganismes) puguin focalitzar-se contra els antígens del tumor. Inicialment es va pensar en el TcR doncs volíem recuperar la funció citotòxica antitumoral dels limfòcits T, però la restricció en front de les altament variables molècules HLA (que acompanyen “presentant” aquests antígens, va fer que es plantegés, l'ús dels anticossos, uns receptors igualment (o més) específics que el TcR, però que no estan condicionats pel polimorfisme HLA^{2,4}. El problema de l'ús dels anticossos és que directament no “informen/senyalitzen” en el limfòcit T i per això, va caldrà dissenyar una molè-

cula "quimèrica/hibrida" que combina la zona de reconeixement de l'anticòs amb dominis de senyalització dels limfòcits T (CD3zeta com a element bàsic i sovint altres dominis senyalitzadors com els de les molècules CD28 o CD137). D'aquesta manera quimèrica s'estructura el CAR, el receptor de membrana que a través de la porció derivada de l'anticòs (anomenada scFv, de l'anglès *single chain fragment variable*), dirigeix els limfòcits T que han incorporat en el seu genoma la seqüència codificant per al CAR contra el tumor corresponent^{2,5}. Tot i que l'edició gènica s'ha demostrat factible, en la majoria dels casos s'empren vector virals (lenti i retrovirus) per induir la modificació gènica dels limfòcits T (figura 1).

A l'actualitat els CARs van contra molècules de membrana present als tumors i els productes aprovats es focalitzen en el camp de l'hematologia. Així existeixen productes contrastats contra la molècula CD19 (anomenats sovint com a CART*19) per a leucèmies i limfomes d'estirp B [4 "fàrmacs comercials" autoritzats internacionalment incloent FDA i EMA⁶ i 1 producte propi "acadèmic", ARI-0001⁷ o *vannimcabtagene autoleucl* de l'Hospital Clínic de Barcelona que ha rebut l'autorització de l'AEMPS⁸] i contra la molècula BCMA (CART*BCMA) per a mieloma múltiple (amb 2 productes comercials ja aprovats). Els cinc CART-19 que estan aprovats (Kymriah[®] o *tisagenlecleucl*, Yescarta[®] o *axicabtagene ciloleucl*, Tecartus[®] o *brexucabtagene autoleucl*, el ja comentat ARI-0001 i el darrer Breyanzi[®] o *lisocabtagen maraleucl*) acumulen experiència sobre eficàcia milers de pacients ja tractat arreu del nom, mentre que l'experiència dels 2 CART-BCMA (Abecma[®] o *idecabtagene vicleucl* i Carvykti o *ciltacabtagene autoleucl*) és evidentment molt més curta en nombre i temps (han estat aprovats en els darrers mesos). Però junt a aquests productes "aprovats" existeixen desenes, per no dir centenars, de propostes en assajos clínics (més de 1100 assajos clínics en data de 1 d'Abril del 2021 segons la clinicaltrials.gov⁹) que no només canvien i modifiquen els elements més comuns dels aprovats, sinó que proposen noves opcions terapèutiques que van més enllà de teràpies contra els càncers de la sang

i arriben a molts tumors sòlids i altres propostes més enllà del càncer (autoimmunitat, rebuig del transplantament, ...) o fins i tot de la modificació d'altres cèl·lules més enllà dels limfòcits T (cèl·lules NK, macròfags, ...)¹⁰.

La qualificació regulatòria fa que quasi sigui obligatori que els fàrmacs (al menys en la seva forma "autoritzada") es facin i es distribueixin a través de les empreses farmacèutiques, però els CAR-T autòlegs tenen un conjunt de característiques que haurien de posar en dubte la idoneïtat en molts casos de la producció comercial, i per tant haurien de justificar que pogués haver, al menys en alguns casos, propostes principalment ofertes des dels propis hospitals i universitats (el que s'anomena propostes "acadèmiques")¹¹:

- El producte autòleg és depenen de l'element base, les cèl·lules del propi pacient. Més enllà de la variabilitat inevitable en el producte (la producció industrial busca per definició obtenir productes el màxim d'homogenis possibles), existeix un element "conceptual" (per no dir ètic-filosòfic) que fa difícil d'entendre que el producte final sigui propietat i responsabilitat de l'empresa manipuladora. Cal recordar que el retorn econòmic de la farmaindústria no es justifica en base a la prestació d'un servei donat al fer un procediment (que és el que realment es fa en aquest cas) sinó a la venda del producte final. Sembla complex de defensar que es pugui cobrar (i la quantitat que es demana és de les més altes de tot tipus de fàrmacs) per un producte que suposa "recuperar" unes cèl·lules que han estat "donades"¹² a la companyia fabricant del producte en una situació de pressió per la malaltia que sovint es planteja com a incurable.
- El producte final (els CAR-T) és un producte d'alta especificitat i que degut a les inversions necessàries a fer (des de la preclínica a sobretot els ineludibles assajos clínics i els condicionants de distribució) si es vol tenir una autorització com a fàrmac, fa que en molt casos no pugui ser mai rendible per una companyia farmacèutica habitual que té l'afany de lucre

com un aspecte fundamental. El deixar la producció dels CAR-Ts en mans privades pot condicionar (si no és que ja ho condiciona en l'actualitat) quins tractaments es porten a terme, deixant de costat propostes que pel seu curt nombre de malalts poden quedar excloses de ser desenvolupades al no garantir la rendibilitat econòmica. Si els productes poguessin desenvolupar-se sota condicions acadèmiques sense els requeriments dels fàrmacs comercials segurament seria possible obtenir desenvolupaments més econòmics i no es bloquejarien aquells menys rendibles.

- De fet en aquest mateix sentit, cal pensar que gran part de l'alt cost d'aquests productes es deriva de les multimilionàries xifres que la farma-indústria ha pagat i/o estan invertint per aquests productes acadèmics a les institucions acadèmiques que fan els primers passos en la demostració de la seva funció. Pel moment totes les propostes han estat inicialment desenvolupades des dels hospitals i les universitats i han estat "comprades" per les companyies per a portar-les al mercat. Sens dubte aquestes "adquisicions inicials d'alt nivell"¹³ (cal recordar que per exemple Gilead va adquirir Kite per 11.900 milions de dòlars a l'agost del 2017) condiciona el preu i la rendibilitat de les propostes possibles. Si seguim en el mateix procés per futurs CAR-T ens trobarem amb productes efectius, però malauradament que no es desenvoluparan pel seu alt cost i per la baixa rendibilitat esperable.
- La producció personalitzada de cada producte comporta l'establiment de punts de producció centralitzada per cada companyia el que obliga a enviar les cèl·lules recol·lectades en el pacient en el centre aferitzador d'origen i retornar-les al centre infusor a on es troba el pacient. Aquests desplaçament del material en llargues distàncies s'està fent en base a una logística complexa que més enllà de tenir "una alta empremta de carboni" (en un moment que les mesures mundials volen reduir-la), suposa una coordinació que es pot veure fàcilment bloquejada per mo-

tius que hem vist recentment com les restriccions pandèmiques¹⁴, metereològiques o en relació a tancaments d'espai aeri. Les produccions acadèmiques es poden (i s'han de plantejar) com properes als pacients i sense aquestes complexitats logístiques.

- En el mateix sentit, la restriccions metodològiques en relació a l'ús del producte comercial (inevitablement lligat a un fàrmac d'aquest tipus) fan que no hi hagi flexibilitat possible en el maneig del producte per part del quadre mèdic que té cura del pacient. Els producte acadèmic tenint en compte les peculiaritats de cada producte autòleg i les característiques de cada pacient té sens dubte una opció de major flexibilitat que els productes centralitzats comercials. En aquest sentit cal tenir en ment els excel·lents resultats en quan a baixa toxicitat dels nostres productes acadèmics (ARI-0001^{15,16} o ARI-0002¹⁷) al ser infosos en base a un fraccionament de dosis creixents que es modulen en funció de la situació clínica del pacient. Aquest ús fraccionat no es pot portar a terme en productes comercials centralitzats que s'empren sota estrictes normes d'ús generalitzades i no personalitzades.

Estem davant de molts aspectes que cal tenir en compte si volem que el futur del CAR-T vagi més enllà de les malalties hematològiques més prevalents. En l'actualitat estem davant d'una situació a on hem de veure una oportunitat de futur. Els CAR-T acadèmics gràcies a l'esforç de l'equip multidisciplinari dels Hospitals HCB, HSJD i altres de l'estat espanyol, han demostrat ser una alternativa possible. La possibilitat de l'exençió hospitalària és^{18,19} i ha de ser un primer pas per aconseguir una autorització centralitzada. La designació PRIME (*Priority Medicine*) del CAR-T ARI-0001²⁰, pensada per acompanyar als promotors cap aquesta autorització centralitzada, ha obert aquesta via de l'EMA per primer cop per a un producte acadèmic. Ara cal aconseguir que aquesta aprovació s'obtingui, sent un dels principals reptes actuals del nostre equip, tot i que segueix sent "tractar els nostres pacients" el nostre principal objectiu.

Com deia el títol de la meua presentació, tenim davant l'oportunitat de "conduir" el futur de les nostres teràpies avançades molt més lluny i si busquem flexibilitat podem fer-ho, aconseguint una convivència sinèrgica entre les propostes comercials i les acadèmiques. El futur de molts dels pacients pot estar en mans d'aquesta decisió; siguem agosarats i busquem el millor i més sostenible per la nostra sanitat i els nostres pacients.

REFERÈNCIES

- Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy*. 2021 Mar;23(3):261-274.
- June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64-73.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020 Nov;20(11):651-668.
- Humphries C. Adoptive cell therapy: Honing that killer instinct. *Nature*. 2013.
- Perez-Amill L, Marzal B, Urbano-Ispizua A, Juan M, Martín-Antonio B. CAR-T Cell Therapy: A Door Is Open to Find Innumerable Possibilities of Treatments for Cancer Patients. *Turk J Haematol*. 2018 Nov 13;35(4):217-228.
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
- Castella M, Caballero-Baños M, Ortiz-Maldonado V, González-Navarro EA, Suñé G, Antofiana-Vidósola A, et al. Point-Of-Care CAR T-Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial. *Front Immunol*. 2020 Mar 20;11:482.
- <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/?lang=ca>
- <https://clinicaltrials.gov/> buscant "Chimeric Antigen Receptor" el dia 1 d'Abril de 2022.
- Guo J, Kent A, Davila E. Chimeric non-antigen receptors in T cell-based cancer therapy. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8):e002628.
- Egri N, Ortiz de Landazuri I, San Bartolomé C, Ortega JR, Español-Rego M, Juan M. CART manufacturing process and reasons for academy-pharma collaboration. *Immunol Lett*. 2020 Jan;217:39-48.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Schmitt M, Schmitt A. Current Challenges in Providing Good Leukapheresis Products for Manufacturing of CAR-T Cells for Patients with Relapsed/Refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020 May 15;9(5):1225.
- <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2017/8/gilead-sciences-to-acquire-kite-pharma-for-119-billion>
- Ortiz de Landazuri I, Egri N, Muñoz-Sánchez G, Ortiz-Maldonado V, Bolaño V, Guijarro C, Pascal M, Juan M. Manufacturing and Management of CAR T-Cell Therapy in "COVID-19's Time": Central Versus Point of Care Proposals. *Front Immunol*. 2020 Oct 15;11:573179.
- Ortiz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrígues A, Benítez-Ribas D, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. *Mol Ther*. 2021 Feb 3;29(2):636-644.
- Ortiz-Maldonado V, Rives S, Español-Rego M, Alonso-Saladrígues A, Montoro M, et al. Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19+ acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-0001 CART19-cell therapy. *J Immunother Cancer*. 2021 Dec;9(12):e003644.
- Fernandez de Larrea C, Gonzalez-Calle V, Cabañas V, Oliver-Caldes A, Español-Rego M, et al. Results from a Pilot Study of ARI0002h, an Academic BCMA-Directed CAR-T Cell Therapy with Fractionated Initial Infusion and Booster Dose in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 2837.
- Juan M, Delgado J, Calvo G, Trias E, Urbano-Ispizua Á. Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001. *Hum Gene Ther*. 2021 Oct;32(19-20):1004-1007.
- Trias E, Juan M, Urbano-Ispizua A, Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Feb;57(2):156-159

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines#list-of-products-granted-eligibility-sec-tion>

Figura 1. Esquema de la producció convencional d'un CAR-T, des de la leucoafèresi a la reinfusió, mostrant la modificació gènica i l'expansió cel·lular que cal fer en condicions de bona pràctica de producció (o GMP de l'anglès *Good Manufacturing Production*).

